

5-甲基色胺衍生物的合成

朱海峰, 陆海晶, 余肖平, 梁洪泽*, 金海晓, 周 雄

(宁波大学 材料科学与化学工程学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 以5-甲基色胺盐酸盐和邻溴苯乙酸为例, 研究了5-甲基色胺衍生物的合成方法. 在室温下用二环己基碳二亚胺(DCC)作为脱水剂, N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)活化酯法一锅法合成5-甲基色胺衍生物, 并通过FTIR、MS、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR确定了目标化合物结构.

关键词: 5-甲基色胺盐酸盐; 酰胺; N-羟基琥珀酰亚胺

中图分类号: O622.6

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2014) 01-0080-04

近20年来我国癌症呈现年轻化及发病率和死亡率“三线”走高的趋势, 通过全国肿瘤登记中心发布的《2012中国肿瘤登记年报》中获悉, 每分钟就有6人确诊为癌症, 每7~8人中有1人因癌死亡. 肿瘤已成为人类的“头号杀手”, 严重威胁人类的生命和健康. 因此, 抗肿瘤药物研究长期以来一直是人们关注的焦点, 尽管现在使用的抗肿瘤药物种类繁多, 但由于存在药物毒性、作用差异和交叉耐药等问题不易解决, 就需要开发具有新型作用机制的抗肿瘤药物^[1-4].

近年来有研究表明, 吲哚或类吲哚结构有抗癌作用^[5-7]. 该类化合物主要的抗肿瘤机制有抑制环氧合酶生成、以细胞信号转导分子为靶点、微管微丝抑制剂. 微管微丝抑制剂是抗肿瘤药物的研究热点之一, 色胺类衍生物是新合成的、具有抑制微管形成的化合物, 与长春碱类和紫杉醇的作用机制类似, 但毒性较小, 有非常好的研究前景. 文中主要使用N-羟基琥珀酰亚胺活化酯法合成了几种新型色胺衍生物, 合成如图1所示, 并对酰胺的

合成方法进行了探讨, 通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS、FTIR光谱对所有化合物进行了结构确定.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

5-甲基色胺盐酸盐($\geq 98\%$)购自上海湄水化工科技有限公司; 邻溴苯乙酸($\geq 99\%$)、对溴苯乙酸($\geq 99\%$)、对硝基苯乙酸($\geq 98\%$)、对甲氧基苯乙酸($\geq 99\%$)购自国药集团化学试剂有限公司; DCC($\geq 98\%$)、NHS($\geq 99\%$)购自上海瀚鸿化工科技有限公司; 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl) ($\geq 99\%$)、1-羟基-苯并-三氮唑(HOBT) ($\geq 99\%$)购自阿拉丁试剂(中国)有限公司; 其余试剂都是目前市场上常见的分析纯试剂, 使用前均经相应处理.

美国 Nicolet 6700FT-IR 红外光谱仪(KBr 压片); 德国 Bruker Avance 400 核磁共振波谱仪(氘代氯仿为溶剂, TMS 为内标); 岛津 LC10A-VP 高效液相色谱仪; 美国 Thermo TSQ 三重四极杆质谱仪; 北京

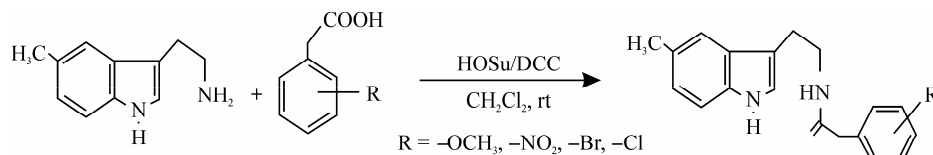


图1 5-甲基色胺衍生物合成

收稿日期: 2013-01-20.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(20903058); 宁波市自然科学基金(2010A610027); 宁波大学王宽诚基金.

第一作者: 朱海峰(1985-), 男, 黑龙江齐齐哈尔人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 合成化学. E-mail: zhuhaifeng@nbu.edu.cn

*通信作者: 梁洪泽(1964-), 男, 安徽马鞍山人, 博士/教授, 主要研究方向: 合成化学. E-mail: lianghongze@nbu.edu.cn

泰可仪器有限公司的 X4 型显微熔点测定仪, 熔点未校正.

1.2 色胺衍生物的合成

1.2.1 2-(2-溴苯基)-N-[2-(1H-(5-甲基吲哚基)-3-基)乙基]乙酰胺的合成

称取 2.150 4 g (10 mmol) 邻溴苯乙酸、1.150 9 g (10 mmol) 氮羟基琥珀酰亚胺(NHS)于圆底烧瓶中, 加入 20 mL 二氯甲烷, 待其溶解开始滴加 2.063 3 g (10 mmol) N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)的二氯甲烷溶液 10 mL, 室温反应 6 h, 大量白色沉淀生成, TLC 检测原料点消失, 开始滴加 1.742 8 g (10 mmol) 5-甲基色胺的二氯甲烷溶液 20 mL, 室温反应 4 h, 停止反应, 抽滤除去沉淀, 滤饼用二氯甲烷冲洗, 滤液旋干, 二氯甲烷和乙醇重结晶, 得白色粉末 2-(2-溴苯基)-N-[2-(1H-(5-甲基吲哚基)-3-基)乙基]乙酰胺 3.2671 g, 产率 88%.

Mp: 151°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3 329, 3 282, 3 088, 2 942, 1 621, 1 586, 1 564, 1 481, 1 433, 1 357, 1 092, 1 026, 979, 735. MS (EI): m/z = 372 [M+H]. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 10.67(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.59(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32(d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.22(dt, J = 5.2 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20(m, 1H), 7.16(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.90(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60(s, 2H), 3.37(d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.83(d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.37(s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.51, 134.89, 134.74, 133.01, 131.68, 128.99, 128.65, 127.91, 127.44, 124.98, 123.75, 122.30, 118.30, 112.08, 110.92, 44.11, 39.82, 25.07, 21.52.

反应物 5-甲基色胺盐酸盐的脱酸处理如下: 取原料于烧杯中, 加入二氯甲烷, 浑浊, 滴加 60% 氢氧化钠水溶液至二氯甲烷层澄清, 分液合并二氯甲烷相直接用于反应; 反应溶剂二氯甲烷的处理, 氯化钙干燥 6 h 后, 蒸馏所得的溶剂用分子筛保存.

1.2.2 2-(2-氯苯基)-N-[2-(1H-(5-甲基吲哚基)-3-基)乙基]乙酰胺的合成

操作步骤如同 1.2.1, 将其中的邻溴苯乙酸用邻氯苯乙酸代替, 得到白色粉末 2-(2-氯苯基)-N-[2-(1H-(5-甲基吲哚基)-3-基)乙基]乙酰胺 2.810 6 g, 产率 86%. Mp: 142°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3 327, 3 258, 2 928, 2 851, 1 627, 1 573, 1 531, 1 437, 1 386, 1 264,

1 025, 950, 801, 734. MS (EI): m/z = 328 [M+H]. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.87(s, 1H), 7.54(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.26(s, 3H), 7.12(s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.39(s, 1H), 3.66(s, 2H), 3.56(d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.90(s, 2H), 2.45(s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.47, 134.12, 133.78, 133.11, 130.84, 129.54, 128.94, 127.54, 126.67, 124.56, 124.04, 122.80, 118.32, 112.12, 110.89, 44.35, 39.54, 25.65, 21.75.

1.2.3 2-(4-溴苯基)-N-[2-(1H-(5-甲基吲哚基)-3-基)乙基]乙酰胺的合成

操作步骤如同 1.2.1, 将其中的邻溴苯乙酸用 4-溴苯乙酸代替, 得到白色粉末 2-(4-溴苯基)-N-[2-(1H-(5-甲基吲哚基)-3-基)乙基]乙酰胺 3.241 1 g, 产率 87%.

Mp: 120°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3 323, 2 927, 2 850, 1 742, 1 625, 1 590, 1 548, 1 488, 1 203, 1 059, 1 013, 887, 807, 761. MS (EI): m/z = 394 [M+Na]. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.90(s, 1H), 7.38(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33(s, 2H), 7.23(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.35(s, 1H), 3.56(dd, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 2.88(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45(s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 169.20, 133.66, 132.85, 130.03, 129.97, 127.69, 126.33, 122.81, 121.19, 120.10, 117.21, 110.87, 109.96, 42.11, 38.64, 24.52, 20.49.

1.2.4 2-(4-硝基苯基)-N-[2-(1H-(5-甲基吲哚基)-3-基)乙基]乙酰胺的合成

操作步骤如同 1.2.1, 将其中的邻溴苯乙酸用 4-硝基苯乙酸代替, 得到黄色粉末 2-(4-硝基苯基)-N-[2-(1H-(5-甲基吲哚基)-3-基)乙基]乙酰胺 2.847 5 g, 产率 84%.

Mp: 132°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3 312, 3 085, 3 010, 2 915, 2 852, 1 634, 1 558, 1 516, 1 417, 1 348, 1 247, 1 098, 856, 818, 789, 720. MS (EI): m/z = 360 [M+Na]. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.06(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.28(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26(dt, J = 1.6 Hz, J = 2.8 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 0.8 Hz, J = 0.8 Hz, 1H), 6.86(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43(s, 1H), 3.56(dd, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 2.88(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45(s, 3H). ^{13}C NMR

(CDCl₃, 100 MHz) δ : 169.02, 147.06, 142.31, 134.70, 130.11, 128.92, 127.46, 124.02, 123.83, 122.16, 118.20, 111.95, 111.02, 43.40, 39.94, 24.83, 21.52.

1.2.5 2-(4-甲氧基苯基)-N-[2-(1H-(5-甲基吡咯基)-3-基)乙基]乙酰胺的合成

操作步骤如同 1.2.1, 将其中的邻溴苯乙酸用 4-甲氧基苯乙酸代替, 得到白色粉末 2-(4-甲氧基苯基)-N-[2-(1H-(5-甲基吡咯基)-3-基)乙基]乙酰胺 2.8661 g, 产率 89%.

Mp: 226°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3 442, 3 312, 2 924, 2 851, 1 638, 1 580, 1 545, 1 512, 1 422, 1 243, 1 177, 1 027, 815, 792. MS (EI): m/z = 345 [M+Na]. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.95(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.06(d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.83(t, J = 8.4 Hz, J = 6.8 Hz, 3H), 5.46(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.57(dd, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 2.90(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47(s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 171.30, 158.77, 134.72, 130.49, 128.69, 127.50, 126.97, 123.78, 122.12, 118.33, 114.32, 112.28, 110.83, 55.30, 43.00, 39.70, 25.06, 21.46.

2 结果与讨论

合成酰胺的方法较多, 常用方法是采用较为活泼的酰氯和胺反应. 笔者进行了合成苯乙酰胺的实验, 由于产物不是很稳定, 且二氯亚砷具有强腐蚀性和强挥发性, 过量的二氯亚砷不易处理等情况, 使得该反应路线不尽人意. 因此, 我们寻求采用多肽合成中广泛使用的偶合反应法, 使用不同的活化剂、缩合试剂, 并以邻溴苯乙酸和 5-甲基色胺盐酸盐为原料做了一系列的平行实验, 考察了不同活化剂、缩合剂组合对酰胺收率的影响. 实验结果见表 1.

通过表 1 可以看到, 羧酸与胺直接反应生成酰胺的方法收率很低, 只有 9%, 说明羧基的反应活性不高. 主要原因是羧酸首先与胺发生酸碱中和反应成盐, 降低了胺基的亲核性. 在方法二中我们利用干燥的分子筛作为物理吸附剂, 吸附反应产生的水, 酰胺的收率有所提高, 但仍然较低. 说明酰胺化反应中, 羧基的活化很重要. 因此在方法三中, 我们用二氯亚砷将反应活性低的酸转换成较活泼的酰氯后进行反应, 产率有了较大程度

表 1 不同活化剂、缩合剂组合对产率的影响

序号	溶剂	温度/°C	时间/h	收率/%
1 ^(a)	甲苯	110	36	9
2 ^(b)	甲苯	110	24	21
3 ^(c)	二氯甲烷	45	12	63
4 ^(d)	二氯甲烷	室温	10	83
5 ^(e)	二氯甲烷	室温	10	78
6 ^(f)	二氯甲烷	室温	10	79
7 ^(g)	二氯甲烷	室温	10	88

注: (a)邻溴苯乙酸和 5-甲基色胺在甲苯中回流反应 36 h; (b)使用 E4 分子筛作为脱水剂, 回流反应 24 h; (c)采用常用的酰氯法; (d)使用 EDC·HCl 和等摩尔量的 HOBt^[8]; (e)使用 EDC·HCl 和等摩尔量的 NHS; (f)使用 DCC 和等摩尔量的 HOBt; (g)使用 DCC 和等摩尔量的 NHS.

的提高, 达到 63%, 但是酰氯的不稳定性及过量的二氯亚砷强腐蚀性和易挥发性会给后处理带来了相当大的麻烦. 为此, 我们探索了不同羧基活化剂和缩合剂的组合对产物收率的影响. 实验中发现, 使用活化剂和缩合剂, 酰胺化反应都可在室温下发生反应, 收率均高于酰氯的方法. EDC·HCl 和 HOBt 组合, 产率达到了 83%, 但是此组合的后处理有些繁琐, 需要先用碱洗、酸洗然后用水洗, 最后过柱分离才能得到纯产物. 当 DCC 与 NHS 进行组合时, 产率最高, 达到 88%, 且后处简单, 只需要在反应后滤除 DCU 重结晶即可得到产物. 此外, DCC 与 NHS 组合比其他组合要廉价的多, 故此组合为最佳. 实验中发现如果将酸、胺、DCC、NHS 直接混合, 则反应产率偏低, 原因可能与方法一和方法二一样, 为了避免质子转移, 我们采用活化酯法进行反应, 先在室温下以 DCC 为脱水剂, 先使酸与 NHS 反应形成活化酯后, 在加入胺反应, 这样大大地提高了产率, 成功合成所需色胺衍生物.

同样用 DCC 和 NHS 组合, 也能高产率地制备更多的衍生物. 分别以 2-氯苯乙酸、4-溴苯乙酸、4-硝基苯乙酸及 4-甲氧基苯乙酸代替 2-溴苯乙酸, 得到相应 5-甲基色胺衍生物, 收率在 84%~89%之间.

3 结论

通过上述反应, 我们使用 DCC 作为脱水剂、NHS 作为活化酯试剂成功合成了一系列色胺衍生

物, 产物经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS、FTIR 光谱确定了结构, 产物纯度经 HPLC 检测均达到 98% 以上。在后续工作中, 我们将文中制备的色胺衍生物用于合成 β -咔啉类化合物, 并进行活性研究。

参考文献:

- [1] 陈汉源. 细胞周期素 D1 与癌症[J]. 第一军医大学学报, 1999, 19(6):586-591.
- [2] Shewach D S, Kuchta R D. Introduction to cancer chemotherapeutics[J]. Chem Rev, 2009, 109(7):2859-2861.
- [3] Gududuru V, Hurh E, Dalton J T, et al. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14(21):5289-5293.
- [4] Li W, Lu Y, Wang Z, et al. Synthesis and antiproliferative activity of thiazolidine analogs for melanoma[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(15):4113-4117.
- [5] El-Bayoumy K, Upadhyaya P, Desai D H, et al. Effects of 1,4-phenylenebis (methylene) selenocyanate, phenyl isothiocyanate, indol-3-carbinol, and d-limonene individually and in combination on the tumorigenicity of the tobacco-specific nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in A/J mouse lung[J]. Anticancer Res, 1996, 16(5A):2709-2712.
- [6] Lönnroth C, Andersson M, Lundholm K. Indomethacin and telomerase activity in tumor growth retardation[J]. Int J Oncol, 2001, 18(5):929-937.
- [7] Mikami Y, Senoo M, Lee M, et al. Inhibitory effects of a tryptamine derivative on ultraviolet radiation: Induced apoptosis in MC3T3-E1 mouse osteoblasts[J]. J Pharmacol Sci, 2011, 115(2):214-220.
- [8] Hamada Y, Ohta H, Miyamoto N, et al. Novel non-peptidic and small-sized BACE1 inhibitors[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(5):1654-1658.

Synthesis of 5-Methyltryptamine Derivatives

ZHU Hai-feng, LU Hai-jing, YU Xiao-ping, LIANG Hong-ze*, JIN Hai-xiao, ZHOU Xiong
(Faculty of Materials Science and Chemical Engineering , Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: The synthetic method of 5-methyltryptamine derivatives has been studied using 5-methyltryptamine hydrochloride and 2-bromophenylacetic acid as the test compounds. The results show that by combining dicyclohexylcarbodiimide(DCC) as a condensation reagent, and N-hydroxysuccinimide(NHS) as an activating reagent, a series of amides based on 5-methyltryptamine and substituted phenylacetic acids are synthesized with high yields at room temperature in one pot procedure. The structures of all the products are confirmed by FTIR, MS, ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra.

Key words: 5-methyltryptamine hydrochloride; amide; N-hydroxysuccinimide

(责任编辑 章践立)